

CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES CON BASE DE ÁCIDO ITACONICO PARA LIBERACION DE FARMACOS

J. Cornejo Becerra^(*), Y. A. Tenorio Fernández, M. Rentería Urquiza

^(a) Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Blvd. Marcelino García Barragán #1451, C.P. 44430. Guadalajara, Jal., México.

^(*) nekusochitl@hotmail.com

^(*) Manzana 24 # 50 Fovissste, Zapopan, Jalisco, C.P 45149.

Abstract: Los hidrogeles, desde que fueron introducidos en el campo de la biomedicina, han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad con el organismo humano, debido principalmente a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial. En este trabajo se propone la síntesis de dos sistemas de hidrogeles cuya base es el ácido itacónico (AI). El primero presenta la n-isopropilacrilamida (NIPA) como comonomero y el segundo considera el ácido acrílico (AA). Los dos sistemas presentan sensibilidad a pH y temperatura, parámetros de importancia en medicina. En ambos casos los geles fueron preparados mediante copolimerización radical del ácido itacónico (AI) en disolución a diferentes composiciones (los porcentajes variaron entre el 0 % y el 20% respecto a los sólidos totales). El iniciador y el agente entrecruzante considerados fueron; el dihidrocloruro de 2, 2'-azobis (2-amidinopropano) (V-50) y la N,N'-metilenbisacrilamida (NMBA). Se siguió la cinética de hinchamiento en agua de ambos sistemas a una temperatura de 25 ± 0.1 °C y se realizaron estudios para evaluar la sensibilidad de ambos sistemas respecto al pH y la temperatura, empleando para ello, la composición del 20% de AI. Los valores de pH analizados fueron 4, 6 y 10 y las temperaturas; 25, 35, 40 y 45°C. Del mismo modo, se efectuó el estudio en una disolución de un fármaco con características inmunosupresoras, con el fin de evaluar la eficacia de los hidrogeles poliméricos sintetizados, en cuanto a hinchamiento y liberación del fármaco. Mediante FTIR fue posible caracterizar las pastillas de hidrogel obtenidas, encontrándose que los geles muestran indicios de ser materiales biodegradables.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la demanda de hidrogeles se ha aumentado considerablemente debido a sus aplicaciones, sobre todo en el área de la biomedicina ya que han demostrado tener muy buenas características de biocompatibilidad con el organismo humano, debido principalmente a sus propiedades físicas, que los hacen semejantes a los tejidos vivos, especialmente por su alto contenido en agua, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión interfacial (Sáez, 2003).

El primer hidrogel sensible fue sintetizado por Katchalsky en 1941. Este hidrogel se preparó mediante entrecruzamiento de un polielectrolito soluble, el cual se hinchaba y se contraía en respuesta a los cambios del pH, la temperatura y la fuerza iónica (Stevin, 1993).

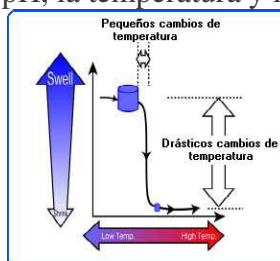


Figura 1. Esquema de hinchamiento y colapso de un hidrogel termosensible (García, 2003).

Los hidrogeles de n-isopropilacrilamida (NIPA) son un ejemplo típico de polímeros termosensibles: se hinchan por debajo de su temperatura de disolución crítica inferior (LCST, *Lower Critical Solution Temperature*), la cual se encuentra localizada alrededor de 31-34°C y, se colapsan cuando se calientan por encima de ella. El cambio de volumen del gel es una transición de fase, que resulta del balance competitivo entre las fuerzas repulsivas del sistema (interacciones electrostáticas entre cargas del mismo tipo) y las fuerzas atractivas (Van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrogeno e interacciones iónicas entre cargas

opuestas) (Valderruten, 2000). Los Hidrogeles termosensibles de PNIPA son útiles para aplicaciones como transportadores para mecanismos de liberación controlada de fármacos (Caykara, 2006). Con las formas de dosificación clásicas en las que el fármaco se libera de forma prácticamente inmediata, no es posible lograr un adecuado control del efecto del principio activo. Después de la administración de una dosis de fármaco se produce una distribución sistémica por todo el organismo y no sólo en su tejido u órgano diana, lo que puede dar lugar a toxicidad y efectos secundarios (Díez, 2002).

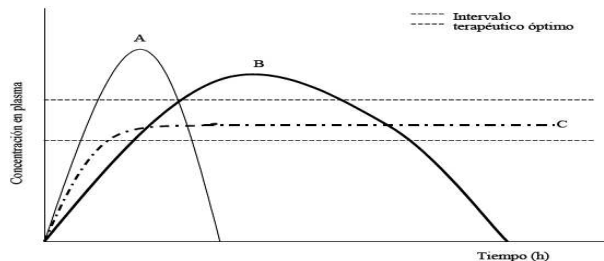


Figura 2. Curvas típicas en plasma resultantes del empleo de: (A) pastilla convencional, (B) preparado de liberación lenta, (C) sistema de liberación controlada (Sáez et al., 2003).

Los inmunosupresores son fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno. Los inmunosupresores se utilizan en la prevención del rechazo de los trasplantes y en una amplia serie de enfermedades autoinmunitarias.

En este trabajo se propone la síntesis de dos sistemas de hidrogeles cuya base es el ácido itacónico (AI). El primero presenta la n-isopropilacrilamida (NIPA) como comonomero y el segundo considera el ácido acrílico (AA). Los dos sistemas presentan sensibilidad a pH y temperatura, parámetros de importancia en medicina.

METODOLOGIA

Síntesis de los hidrogeles: Los hidrogeles se prepararon por copolimerización de entrecruzamiento radical y para su síntesis se emplearon varios monómeros con el fin de encontrar el sistema base más compatible con el medicamento elegido. Se trabajó con la n-isopropilacrilamida (NIPA), con los ácidos: itacónico (AI) y acrílico (AA) y como agente entrecruzante se empleó la N, N'- metilenbisacrilamida (BIS) o (NMBA). Metanol y agua, fueron los disolventes que se usaron y como iniciador fue el dihloruro de 2, 2'- azobis(2-amidinopropano) (V-50). Los reactivos se pesan en un tubo de ensayo y se disuelven en el disolvente considerado, según el tipo de sistema a sintetizar. Esa mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 20 minutos para eliminar el oxígeno del medio y a continuación se desgasifica durante otros 20 minutos. Mediante este proceso, se evita la presencia de burbujas en el producto final lo que influiría negativamente en las propiedades mecánicas del hidrogel. La temperatura de polimerización fue de 40 °C y las polimerizaciones duran aproximadamente de 24 a 48 horas. Los hidrogeles obtenidos se sacaron de los tubos, se cortaron en cilindros y se lavaron con el disolvente considerado metanol ó agua destilada durante un periodo de varios días; eliminamos de esta forma el monómero residual así como cualquier impureza hidrosoluble de la mezcla, que no hubiese reaccionado. Los geles se cortaron en discos dejándolos secar durante una semana a temperatura ambiente y después varios días más en la estufa a 40°C, hasta alcanzar peso constante. Una vez secos, se limaron por ambas caras para obtener superficies lisas, paralelas y uniformes. Las dimensiones de los discos resultantes son entre 8-9 mm de diámetro y 1-2 mm de espesor, se miden con un micrómetro.

Cinética de hinchamiento en agua: Los estudios de hinchamiento dinámico se llevaron a cabo introduciendo las pastillas secas de polímero (xerogel), en un baño con agua destilada y desionizada a la temperatura deseada 25 \pm 1°C. El control sobre el proceso de hinchamiento de los hidrogeles se hizo por gravimetría hasta peso constante.

Estudios de hinchamiento a diferentes pH y temperaturas: Para el análisis de la influencia del pH y de la temperatura, se consideraron varios medios acuosos ajustando con ácido clorhídrico (HCl) y con hidróxido de sodio (NaOH), los pHs con los que se trabajó fueron (4,6 y 10) y las temperaturas (25, 35, 40 y 45°C).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la figura 3 se han representado las cinéticas de hinchamiento del sistema NIPA/AI con un 85/15% respectivamente. Comparando ambas gráficas, se puede ver la influencia del porcentaje de agente entrecruzante. Como se puede apreciar, cuando se trabajó con un porcentaje de BIS de 1%, el hinchamiento que tiene lugar en el sistema es mayor que el observado cuando se emplea una cantidad de entrecruzante (1.5%); lo que ocurre es que a medida que se aumenta el agente entrecruzante en la síntesis del hidrogel, es mayor la densidad de entrecruzamiento que se origina en la red tridimensional, y como consecuencia, más corta es la distancia entre los puntos entrecruzados, lo que provoca dos efectos: por un lado, un aumento de la resistencia a la elongación y por otro, la disminución del tamaño del poro. El primer efecto lleva consigo una reducción en la cantidad de líquido que el hidrogel puede retener, mientras que el segundo afecta fundamentalmente a la velocidad con la que el líquido penetra en la red polimérica.

Así mismo, en ambos casos se produce un mayor hinchamiento cuando la temperatura de trabajo es de 25°C mientras que a 40°C el resultado es todo lo contrario, se obtiene el menor hinchamiento; esto se debe a que *LCST* de la NIPA se encuentra alrededor de 31-34°C

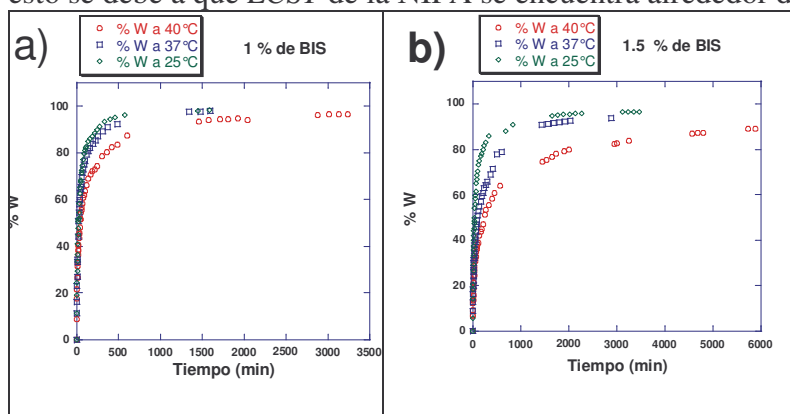


Figura 3. Representación del grado de hinchamiento, % W, en función del tiempo, del sistema NIPA/AI con un 85/15% respectivamente, a) con 1% de BIS y b) con 1.5% de BIS, a diferentes temperaturas.

En la figura 4 se muestra la variación del índice de hinchamiento para hidrogeles de AA/AI con un 80/20% respectivamente a pH= 4, 6 y 10 a diferentes temperaturas. En esta figura podemos observar que el hinchamiento es mayor cuando se hizo a pH 10 y menor cuando se hizo a pH 4. El pH está asociado con la transición de fase entre el estado hinchado y colapsado. Tales transiciones de fases pueden estar inducidas por cambios en las interacciones iónicas, tales como asociación/disociación de los grupos iónicos en la red. Esto se debe a que el hinchamiento en una disolución tampón de pH básico involucra fundamentalmente la difusión del agua, la ionización de los grupos funcionales y el proceso de relajación del polímero. Inicialmente, al penetrar la disolución a través de la superficie del polímero, los grupos carboxilos son ionizados. Según el proceso de difusión continua, la disolución penetra en toda la muestra hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento (*Rodríguez, 2002*). En la disolución tampón de pH 4, el hinchamiento de la muestra involucra fundamentalmente la difusión del agua y la relajación del polímero. En nuestro sistema el hinchamiento aumenta con la temperatura. El aumento del grado de hidratación con la temperatura, indica que el hinchamiento es un proceso endotérmico, siendo más acusada esta variación a valores altos de pH. El agua forma enlaces de hidrógeno con los grupos polares del polímero y ésta hidratación hidrófila aumenta al hacerlo la temperatura. La red polimérica debería entonces expandirse entrópicamente provocando un incremento en la capacidad para

la absorción de agua. A bajos valores de pH el hinchamiento no depende significativamente de la temperatura.

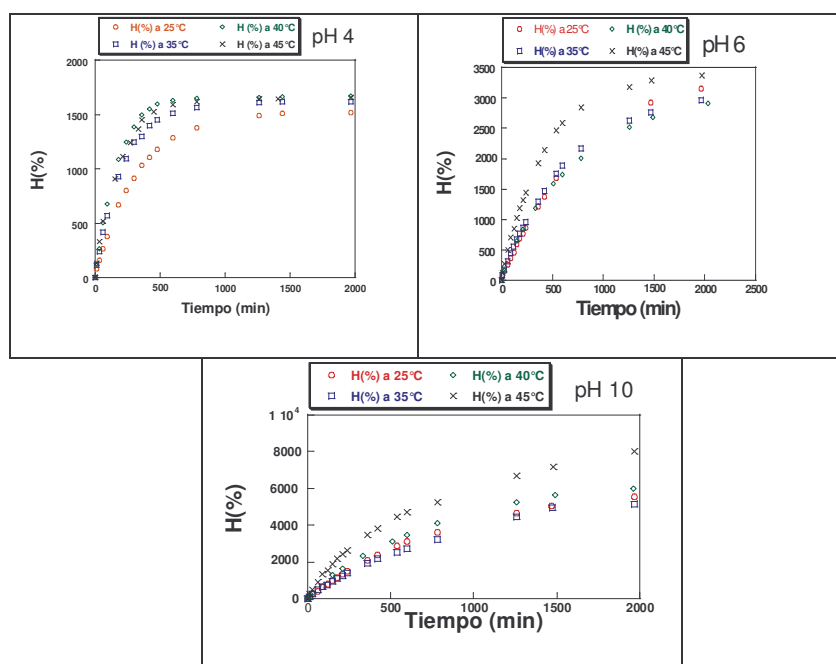


Figura 4. Variación del índice de hinchamiento para hidrogeles de AA/AI con un 80/20% respectivamente: a) pH=4, b) pH=6 y c) pH=10 a diferentes temperaturas (25, 35, 40 y 45°C).

En la figura 5 se muestran termogramas obtenidos empleando un calorímetro marca TA modelo Q100, correspondientes a los sistemas: NIPA/AI (con 1 y 1.5% de BIS) y AA/AI (con 1 y 1.5% de BIS) en función del tiempo, con el objetivo de poder cuantificar la energía necesaria para evaporar el agua de cada gramo de hidrogel, la cual es proporcional a la capacidad del hidrogel para absorberla al hincharse. Los calores de evaporación calculados (tabla 1) reflejan que, que si bien es cierto que el sistema NIPA/AI posee una capacidad de hinchamiento superior al sistema AA/AI, también es un hecho que una mayor concentración de BIS disminuye la capacidad de los dos sistemas para absorber agua.

Tabla 1. Calores de evaporación correspondientes a cada uno de los sistemas estudiados.

SISTEMA	CALOR DE EVAPORACION (J/g)
NIPA/AI 1% de BIS	367.90
NIPA/AI 1.5% de BIS	352.79
AA /AI 1% de BIS	254.54
AA/AI 1.5% de BIS	225.83

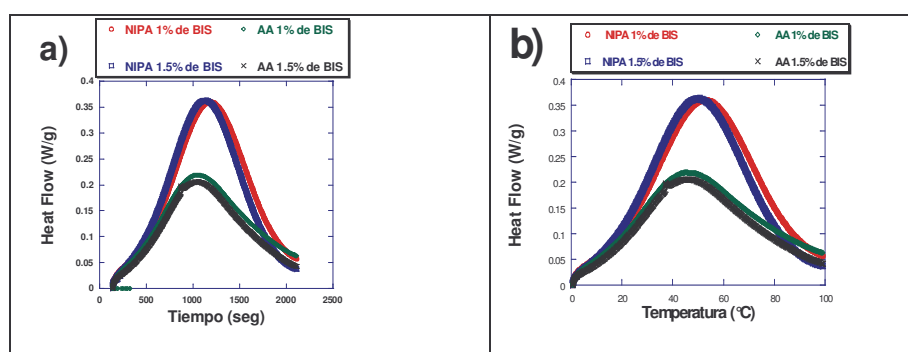


Figura 5. Termogramas obtenidos mediante DSC de los sistemas bajo estudio a) en función del tiempo y b) en función de la temperatura.

En la figura 6 se muestran fotografías tomadas en el Microscopio Electrónico de Barrido (Jeol, JSM-5400LV Scanning-Microscope), de los dos sistemas preparados en este trabajo, el a) NIPA/AI con un porcentaje 85/15 respectivamente, con un entrecruzamiento del 1% con respecto a los monómeros, y el b) de AA/AI con un 85/15% respectivamente y con 1% de entrecruzante. Como podemos observar en las fotos el sistema de AA/AI es más cerrado en cambio el sistema NIPA/AI su red es más abierta.

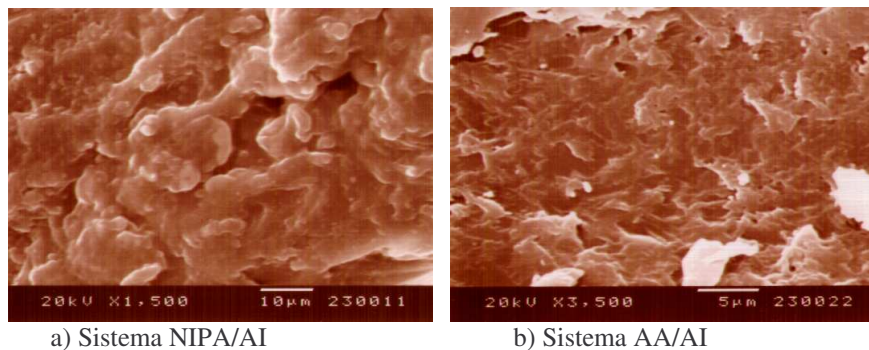


Figura 6. Fotografías del microscopio electrónico de barrido

CONCLUSIONES

- ❑ Una de las cosas que podemos concluir es que a mayor cantidad de agente entrecruzante será menor el poro y mayor la densidad de entrecruzamiento del hidrogel (menor hinchamiento); y a menor entrecruzante será lo opuesto (mayor hinchamiento).
- ❑ En el sistema NIPA/AI a mayor temperatura obtenemos un menor hinchamiento y a menor temperatura un mayor hinchamiento debido a la *LCST* de la NIPA.
- ❑ En el sistema AA/AI podemos concluir que el hinchamiento es mayor cuando se hizo a pH 10 y menor cuando se hizo a pH 4, debido a que el pH está asociado con la transición de fase.
- ❑ Con los termogramas obtenidos mediante DSC de los sistemas bajo estudio pudimos calcular los calores de evaporación y comprobar de una manera cuantitativa que el sistema NIPA/AI permite la entrada a una mayor cantidad de agua que el AA/AI.
- ❑ En términos generales el sistema NIPA/AI nos da un mayor y más lento hinchamiento que el AA/AI, que es lo que estábamos buscando para la liberación de inmunosupresores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ❖ Caykara Tuncer, Kiper Simin, Demirel Go'khan. *European Poly. J.* 2006, 42 348–355
- ❖ Díez Peña Eva, *Tesis Doctoral*, Universidad Complutense de Madrid (2002)
- ❖ García D., Escobar J. L., Bada N., Casquero J. *Memorias V congreso de la sociedad Cubana de Bioingeniería*, Habana (2003)
- ❖ Rodríguez F. E., *Tesis Doctoral*, Universidad del País Vasco, (2002)
- ❖ Sáez V., Hernáez E. y López L., *Rev. Iber. de Polím.* 2003. 4,2.
- ❖ Stevin G. “*Permeability and Applications of Environmetally Responsive Gels*”, **110**, 85 (1993)
- ❖ Valderruten Posso Nora Elena, *Tesis Doctoral*, Universidad del País Vasco, (2000)